

Pregledi Reviews

PRAĆENJE BOLESNIKA S KLASIČNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM NAKON LIJEČENJA – SUVREMENA SAZNANJA I NEDOUMICE. PREGLED LITERATURE

FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA AFTER TREATMENT – NOVEL EVIDENCE AND DILEMMAS. LITERATURE REVIEW

VIBOR MILUNOVIĆ, KARLA MIŠURA JAKOBAC,
ANA PLANINC-PERAICA, SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ*

Deskriptori: Hodgkinova bolest – dijagnoza, liječenje, patologija; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska primjena, neželjeni učinci; Tumorski recidiv – dijagnoza; Sekundarni tumori, primarni – patologija; Stopa preživljenja; Praćenje bolesnika – metode; Pozitronska emisijska tomografija; Računalna tomografija; Srčane bolesti – etiologija; Plućne bolesti – kemijski izazvane; Bleomicin – neželjeni učinci

Sažetak. Cilj je ovoga preglednog rada prikazati suvremeno stajalište struke, ali i prijedore u svezi s medicinskom skrbi za bolesnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom u prvoj remisiji. Većina bolesnika s klasičnim Hodgkinovim limfomom izliječena je prvom linijom terapije i u nastavku je važan medicinski pristup radi otkrivanja mogućeg relapsa. Pregledom literature nismo našli jednoznačne smjernice za rutinsko praćenje bolesnika slikovnim metodama, tj. kompjutoriziranom tomografijom ili pozitronskom emisijskom tomografijom. Prema dokazima u literaturi, otkriće asimptomatskog relapsa nije povezano s poboljšanim ishodom liječenja. Za sada se može smatrati da su standardne kliničke i radiološke metode dostatne za praćenje ovih bolesnika. Kasne toksičnosti uzrokovane mnogim lijekovima i zračenjem znatno pridonose morbiditetu bolesnika. To uključuje pojavu sekundarnih solidnih malignoma (ponajprije karcinoma pluća i dojke) i hematoloških neoplazma koštane srži te pojavu benignih toksičnosti kao što su poremećaji funkcije štitnjače, fertiliteta i kardiovaskularnih bolesti. Usprkos obilju literature i smjernica za praćenje ovih bolesnika nakon završetka liječenja, za sada ne postoje rezultati prospektivnih istraživanja koji bi pružili temelj zasnovan na dokazima za nove smjernice i preporuke. Smatramo da otkrivanje kasne toksičnosti treba biti prilagođeno pojedinačnom bolesniku, sukladno specifičnom liječenju i kasnijem utjecaju te toksičnosti na mogući morbiditet u ovih bolesnika.

Descriptors: Hodgkin disease – diagnosis, pathology, therapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – adverse effects, therapeutic use; Neoplasm recurrence, local – diagnosis; Neoplasms, second primary – pathology; Survival rate; Population surveillance – methods; Tomography, X-ray computed; Positron-emission tomography; Heart diseases – etiology; Lung diseases – chemically induced; Bleomycin – adverse effects

Summary. In this review we present current evidence for the follow-up of patients treated for classical Hodgkin lymphoma (HL). Nowadays introduction of novel therapies enabled successful treatment in most patients with classical HL in first remission with 5-year overall survival rate estimation of 80%. We have performed extensive literature search on the methodological approach to detection of relapse. Evidence regarding imaging clinical methods in detecting relapse on serial computed tomography and/or positron emission tomography scans is scarce. These imaging modalities are associated with considerable economic cost, unnecessary exposure to radiation and patients' stress. Furthermore, the detection of asymptomatic relapse does not seem to be associated with improved outcome in this patient group. Available data on this subject indicate that standard imaging methods, such as ultrasound, and judicious clinical examination in detecting of relapse should be the basis of HL patient follow-up. Late toxicity due to various modalities of treatment represents serious morbidity in HL. They vary from secondary solid cancers and hematologic neoplasms, associated with poor outcome, to benign disorders (fertility issues, thyroid dysfunction, cardiovascular and lung disorders). Current data on the incidence, prevalence and etiological factors do not yet provide evidence on appropriate screening methods. Most recommendations in various guidelines are associated with low level of evidence (grade IV). We, therefore, propose individually-tailored screening methods for each patient based on the modality of treatment received.

Liječ Vjesn 2016;138:47–53

Klasični Hodgkinov limfom (HL) spada u grupu zrelih limfoidnih neoplazma podrijetlom iz B-stanica, ali s gubitkom diferencijacije B-staničnih antigena.¹ Prema bazi podataka SEER (engl. *Surveillance, Epidemiology and End Result*) incidencija HL-a u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 2,7 na 100.000 stanovnika na godinu s bimodalnom vršnom pojavom u mlađoj dobi (20 do 35 god.) i ponovo u starijoj životnoj dobi.² U retrospektivnoj analizi incidencije

* Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb (Vibor Milunović, dr. med.; Karla Mišura Jakobac, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Milunović, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva ulica 19, 10000 Zagreb, e-mail: v_milunov@net.hr

Primljeno 19. lipnja 2015., prihvaćeno 22. prosinca 2015.

hematoloških neoplazma u razdoblju između 1988. i 2008. godine u Hrvatskoj Novak i sur. procjenjuju standardiziranu incidenciju ovog limfoma na 1 do 3 bolesnika na godinu na 100.000 muškaraca i žena.³

Povijesno gledano, lokalizirana bolest bila je liječena radioterapijom, dok su bolesnici s proširenom bolesti imali vrlo lošu prognozu zbog neadekvatnog liječenja. Prekretnicu u ovom podtipu limfoma donijela je primjena polikemoterapije prema shemi MOPP (mustargen, vinkristin, prokarbazin, prednizon). Longo i sur. pokazali su na 198 bolesnika liječenih ovom terapijom dugogodišnje preživljenje od 84% u trajanju od 9 do 21 godine.⁴ Na temelju ovih rezultata i rezultata drugih studija ovaj kemoterapijski protokol proglašen je najvećim postignućem u onkologiji u sklopu ankete Američke udruge za kliničku onkologiju u posljednjih 50 godina jer je pobudio nadu da se uznapredovali karcinomi mogu uspješno liječiti polikemoterapijom.⁵ U bolesnika liječenih prema protokolu MOPP zabilježena je znatna rana i kasna toksičnost pa se uvode druge kombinacije lijekova u kemoterapijske protokole. Primjerice kemoterapija prema shemi ABVD (adriamicin, doksorubicin, vinblastin, dakarbazin) najčešće se rabi u ranom stadiju HL-a s 93% stope bez relapsa u prosječnom praćenju od 5 godina.⁶ Treći važni događaj jest razvoj transplantacijske medicine u liječenju bolesnika s relapsom HL-a. U Cochraneovoj metaanalizi Rance i sur. upozorili su na temelju triju kliničkih pokusa (N = 398) na značajno bolje preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s relapsom ili refraktornim HL-om liječenih visokim dozama citostatika i transplantacijom autolognih matičnih stanica u usporedbi s onima liječenim konvencionalnom visokodoznom kemoterapijom. Upozorili su i na pozitivan, ali statistički neznačajan trend u ukupnom preživljenju.⁷ Kemoterapija, koja uključuje visoke doze citostatika, praćena transplantacijom autolognih perifernih matičnih stanica (*stem cell rescue*) postala je tako zlatnim standardom za liječenje bolesnika s kemosenzitivnim HL-om u prvom relapsu. Četvrti, možda najpreporniji, moment u liječenju HL-a jest kemoterapija prema shemi BEACOPPesc (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, prokarbazin, prednizon), a primjenjuje se u bolesnika s uznapredovalom bolešću. Klinički pokus Njemačke grupe za Hodgkinov limfom HD15 pokazao je prednost 6 ciklusa kemoterapije prema shemi BEACOPPesc u usporedbi s inačicom ovog protokola (BEACOPP¹⁴, BEACOPP₈) s postizanjem ukupnog odgovora od 89,3% te ukupnim preživljenjem od 95,3% u vremenu praćenja od 5 godina. Ovo je bio važan napredak u liječenju bolesnika s uznapredovalim HL-om.⁸ Skoetz i sur. u svojoj su metaanalizi kliničkih pokusa u bolesnika s uznapredovalim HL-om pokazali 10% bolje ukupno preživljenje sa 6 ciklusa kemoterapije prema shemi BEACOPPesc u usporedbi s kemoterapijom prema shemi ABVD te preporučuju shemu BEACOPP kao standardnu terapiju u ovome kliničkom okružju.⁹ Ovaj su protokol široko prihvatili hematolozi u Europi, pa tako i u Hrvatskoj sukladno preporukama hrvatskih smjernica »Dijagnostika i liječenje limfoma – drugi hrvatski konsenzus«.¹⁰ Potrebno je istaknuti da struka nije suglasna glede njegove primjene, a u Sjedinjenim Američkim Državama postoji skepsa prema ovom protokolu s obzirom na njegovu ranu i kasnu toksičnost.¹¹

Kliničkim pokusima dokazana je visoka stopa izlječivosti oboljelih od HL-a unutar kliničkih pokusa, ali je potrebno sagledati i druge dokaze. Populacijska studija EURO-CARE-5, koja je uključivala onkološke bolesnike u periodu od 1997. do 2008. godine iz različitih europskih registara, pokazala je ukupno petogodišnje preživljenje bolesnika s

HL-om od 80,8%.¹² Sant i sur. dodatnom su analizom podataka na hematološkim bolesnicima pokazali 2%-tno povećanje 5-godišnjeg preživljenja prema dvogodišnjem intervalu za ovaj tip limfoma.¹³

Iz navedenih se podataka vidi da je HL »perjanica« uspjeha liječenja u hematološkoj onkologiji. Sukladno s poboljšanim uspjehom izlječenja nakon prve linije terapije postavlja se pitanje praćenja ovih bolesnika. U nastavku će biti prikazana suvremena saznanja o dva temeljna problema:

1. otkrivanje relapsa i kliničko značenje asimptomatskog relapsa,
2. kasna toksičnost liječenja i metode praćenja ovih bolesnika.

Radiološke metode pri praćenju bolesnika s Hodgkinovim limfomom u prvoj remisiji

Kompjutorizirana tomografija pri praćenju bolesnika s HL-om

Smjernice *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) preporučuju učiniti MSCT toraksa, abdomena i zdjelice tijekom prve dvije do tri godine svakih 6 do 12 mjeseci.¹⁴ Važno je ovdje napomenuti da autori smjernica daju nisku razinu dokaza te se ona temelji na osobnom iskustvu autorâ. Na sličnom je tragu i American College of Radiology (ACR) koji pri praćenju bolesnika u remisiji preporučuje MSCT toraksa, abdomena i zdjelice dva puta na godinu u prve dvije godine, a u nastavku jedanput na godinu u sljedeće tri godine.¹⁵ Smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO), za razliku od gore navedenih smjernica, smatraju da je radiološka obrada indicirana jedino ako se pojave simptomi relapsa ili klinička sumnja na relaps.¹⁶

Na temelju prethodno navedenih smjernica postavlja se pitanje postoje li dostatni dokazi koji bi govorili u prilog rutinskoj primjeni MSCT-a pri praćenju asimptomatskih bolesnika. Retrospektivna studija provedena u jednom centru uključila je 197 bolesnika s HL-om.¹⁷ Medijan učinjenih rendgenskih snimaka srca i pluća iznosio je 5 po bolesniku, dok je medijan učinjenih CT-ova iznosio 2 po bolesniku. Pri praćenju su dijagnosticirana ukupno 22 relapsa, od toga 4 u asimptomatskih bolesnika praćenih rendgenom, odnosno 2 u bolesnika praćenih CT-om. Broj lažnih relapsa u skupini bolesnika praćenih CT-om iznosio je 12. Na temelju ovih podataka autori zaključuju da je vrijednost CT-a ograničena, osobito s obzirom na činjenicu da su bolesnici sami uočili pojavu relapsa. Najveće iskustvo pri praćenju bolesnika s HL-om opisuju kanadska populacijska retrospektivna studija koja je uključila više od 2000 ispitanika.¹⁸ Postotak CT-ova učinjenih pri rutinskom praćenju barem jedanput na godinu iznosio je od 16,1 do 31,3% tijekom 10 godina praćenja s time da je detektirano samo 158 slučajeva relapsa osnovne bolesti. I ovi podaci upućuju na ograničenu vrijednost upotrebe CT-a pri praćenju bolesnika s HL-om radi otkrivanja relapsa. Jedina studija koja je analizirala ovaj ishod bila je retrospektivne naravi.¹⁹ Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine. U prvoj se rabio CT kao rutinski oblik praćenja, dok se u drugoj skupini CT rabio samo u kliničkoj indikaciji pri sumnji na relaps. Skupine se nisu statistički značajno razlikovale s obzirom na primarni ishod studije, a to je bilo ukupno preživljenje.

Sukladno gore navedenim literaturnim podacima smatramo da za sada ne postoji dovoljno dokaza za rutinsku upotrebu CT-a pri praćenju bolesnika u prvoj kompletnoj remisiji s HL-om, što je u skladu sa smjernicama ESMO.¹⁶

Pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija (PET-CT) pri rutinskom praćenju bolesnika s HL-om

PET-CT je neprijeporna metoda pri određivanju stadija i praćenju učinka liječenja u bolesnika s HL-om.^{20,21} Pregledom literature pronašli smo dvije studije koje podupiru učinkovitost PET-CT-a pri praćenju bolesnika s HL-om. Zinzani i sur. objavili su prospektivnu studiju o ulozi PET-CT-a pri praćenju bolesnika s malignim limfomom, ali u nju je bio uključen 161 bolesnik s HL-om.²² Ukupno je dijagnosticiran relaps u 51 bolesnika u skupini s HL-om s visokom stopom pravih pozitivnih nalaza. Na temelju tih rezultata autori zaključuju da PET-CT može biti opravdana slikovna metoda pri praćenju ovih bolesnika. Nadalje, analiziramo li detaljno rezultate, većina relapsa bila je uočena u prvih 12 mjeseci praćenja te u prognostički nepovoljnoj skupini, odnosno u bolesnika s pozitivnim »interim« PET-CT-om. Studija je visoko kvalitetna, ali se smatra da nisu nađeni zadovoljavajući dokazi za rutinsku primjenu PET-CT-a u ovoj indikaciji.²³ Druga studija, koja podupire PET-CT pri praćenju ovih bolesnika, bila je retrospektivne naravi te je uključila 134 bolesnika s HL-om.²⁴ Rutinskim PET-CT-pregledom nađena su 42 relapsa. Pozitivna prediktivna vrijednost PET-CT-a za detekciju relapsa bila je iznimno visoka i iznosila je 98%. Potrebno je napomenuti da je u studiji nađeno samo 7,5% relapsa u asimptomatskoj skupini. Ispitujući čimbenike rizika za razvoj relapsa, autori su multivarijantnom analizom pokazali da je PET-CT u skupini bolesnika s rezidualnom masom nakon završnog liječenja opravdan u prva 24 mjeseca praćenja, odnosno u skupini s inicijalnim stadijem većim od IIB nakon prva 24 mjeseca praćenja s preporukama da se primijeni metoda PET-CT-a sukladno prisutnim čimbenicima rizika.

Nadalje, postoji nekoliko studija koje ne podupiru primjenu PET-CT-a pri praćenju. U retrospektivnoj studiji El-Galaly i sur. podijelili su 161 ispitanika s HL-om u dvije skupine s obzirom na metodu otkrivanja relapsa: rutinski PET-CT i PET-CT pri kliničkoj sumnji na relaps.²⁵ Usprkos visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti za isključenje relapsa od 100%, pozitivna prediktivna vrijednost za detekciju relapsa iznosila je 22% u prvoj skupini s porastom na 38% u klinički indiciranom PET-CT-u, što upućuje na ograničenu dijagnostičku vrijednost ove metode. Druga retrospektivna studija uključila je 192 bolesnika rutinski praćena PET-CT-om.²⁶ Pozitivna prediktivna vrijednost PET-CT-a za detekciju relapsa iznosila je samo 22,9%. Nedavno je objavljen randomizirani klinički pokus koji je uspoređivao učinkovitost rutinskog PET-CT-a s rendgenskom snimkom srca i pluća te ultrazvukom površinskih regija u otkrivanju relapsa.²⁷ U ispitivanje je bilo uključeno 300 bolesnika s HL-om u kojeg se može očekivati relaps. Ukupno je nađeno 80 relapsa, i to po 40 u svakoj skupini. Neočekivano pozitivna prediktivna vrijednost za UZ/RDG-skupinu bila je veća nego u PET-CT-skupini te je iznosila 90,7%, dok je za PET-CT-skupinu iznosila 72,7%. Negativna prediktivna vrijednost za obje skupine bila je 99,2%, odnosno 100%. Autori su u ovoj kliničkoj studiji dokazali učinkovitost rutinske, pristupačne i ekonomski prihvatljive metode u otkrivanju relapsa u odnosu prema novoj i skupoj tehnologiji PET-CT-a. Također je ispitan ishod otkrivanja asimptomatskog relapsa. Retrospektivna studija na 241 bolesniku s HL-om pratila je bolesnike podijeljene u dvije skupine.²⁸ Prva je skupina praćena rutinskim PET-CT-om, a u drugoj je skupini PET-CT-snimka bila indicirana u slučaju kliničkih znakova i simptoma. Primarni ishod bio je ukupno pre-

življenje te nije nađena razlika između dviju skupina, a otkrivanje asimptomatskog relapsa nije povezano s boljim ishodom.

Ovi dokazi pokazuju da rutinska primjena PET-CT-a pri praćenju bolesnika s HL-om nema prednosti pred ostalim, pristupačnijim metodama.¹⁴⁻¹⁶

Nedostaci rutinskog praćenja CT-om ili PET-CT-om bolesnika s Hodgkinovim limfomom

Vrlo važna kritika rutinskog praćenja ovim metodama ekonomske je naravi. Lee i sur. procijenili su da je potrebno uključiti 8 bolesnika u rutinsko praćenje PET-CT-om za detekciju jednog relapsa.²⁶ Cijena ovog pristupa iznosi 111.390 američkih dolara u detekciji jednog relapsa. Važno je napomenuti da je cijena ovakvog pristupa niža u slučaju klinički indiciranog PET-CT-a – 19.344 američka dolara za otkrivanje jednog relapsa.²⁵ Drugi, i klinički važniji problem, jest doza radijacije kojoj su bolesnici izloženi prilikom praćenja PET-CT-om. Huang i sur. procijenili su da primljena doza zračenja prilikom jednog PET-CT-snimanja iznosi od 13,45 do 31,91 mSv za žene i od 13,65 do 32,18 mSv za muškarce ovisno o slikovnom protokolu.²⁹ Povećanje životnog rizika od razvoja malignoma pripisanog dijagnostičkom zračenju iznosi 0,231% za žene i 0,514% za muškarce. Pri rutinskom praćenju bolesnika s HL-om s pomoću PET-CT-a doza primljene radijacije je viša pa se procjenjuje da iznosi 146,6 mSv u otkrivanju jednog relapsa.²⁶ Ovi podaci zabrinjavaju jer je rizik u bolesnika s HL-om veći uzimajući u obzir da ti bolesnici imaju veću mogućnost nastanka sekundarnog malignoma i da su mlađe životne dobi kada su rizici od razvoja neoplazme povezane s radijacijom veći nego u starijoj životnoj dobi.^{30,31} Iz navedenih podataka proizlazi potreba za velikim oprezom u procjeni indikacije za CT ili PET-CT pri praćenju bolesnika s HL-om iz medicinskih razloga.

Kasna toksičnost liječenja u bolesnika s izliječenim Hodgkinovim limfomom

Kasna toksičnost kao posljedica liječenja bolesnika s HL-om vrlo je važan problem pri praćenju ovih bolesnika, a to uključuje pojavnost, etiopatogenezu, rano otkrivanje i liječenje.

Sekundarne solidne neoplazme

Jedna od najvećih populacijskih studija koja je istraživala incidenciju sekundarnih solidnih neoplazma uključila je 28.421 bolesnika s HL-om dijagnosticiranim i liječenim u razdoblju od 1970. do 2001. godine.³¹ Solidni malignom dijagnosticiran je u 1490 bolesnika, dok bi u zdravoj populaciji očekivana pojavnost karcinoma iznosila 625,4. Najučestalije neoplazme bili su karcinomi dojke, pluća i kolorektalni karcinom uz povećani rizik za sva sjela. Analizirana je vrsta terapije i nađeno je da je primjena radioterapije bila povezana s povećanim rizikom od nastanka karcinoma dojke i ostalih supradijafragmalnih karcinoma, dok je upotreba samo kemoterapije (alkilirajući agensi) bila povezana s povećanim rizikom (3,3) za sva sjela, osobito od karcinoma pluća. U daljnjoj analizi nije bilo razlike u rizicima ovisno o vremenu provođenja kliničke studije. U to je vrijeme primjena radioterapije imala znatno veću širinu polja (engl. *mantle*) nego u novije vrijeme (engl. *involved field*). Uvidom u ove podatke, u bolesnika s izliječenim HL-om moguća je pojavnost sekundarnih solidnih neoplazma očekivano veća. U nastavku su prikazana saznanja o dvije najučestalije neoplazme: karcinomu dojke i karcinomu pluća.

Karcinom dojke

Nedavna studija preko baze podataka SEER uključila je 9620 žena s HL-om liječenih u periodu od 1973. do 2007. godine.³² Nađeno je 316 slučajeva sekundarnog karcinoma dojke sa standardnim rizikom 2,4. Važno je istaknuti da je rizik bio puno veći u mlađih bolesnica i bolesnica liječenih radioterapijom. Rizik se postupno smanjivao s dobi bolesnica i duljinom praćenja, dok je rizik u žena izloženih radioterapiji bio veći i nakon 30 godina praćenja. Autori su analizirali i biološke karakteristike sekundarnih karcinoma dojke, koji su bili agresivni, smješteni u vanjskim kvadrantima i negativni za estrogenske i progesteronske receptore. I rizik od razvoja dodatnog raka dojke bio je veći u ovoj skupini bolesnica. U analizi ishoda ukupni mortalitet te mortalitet povezan s karcinomom dojke bio je veći u skupini HL-a, što je sukladno rezultatima drugih studija.³³ Posljedično je u medicinsku skrb za ove bolesnice uvršten rani probir karcinoma dojke u žena s HL-om. Ujedinjeno Kraljevstvo uvelo je specifičan protokol za probir u ovih žena. U bolesnica mlađih od 25 godina ne preporučuje se probir, u bolesnica od 25 do 29 godina preporučuje se godišnji pregled dojki MR-om u kombinaciji s ultrazvukom, a u bolesnica dobnih skupine od 30 do 50 godina godišnji pregled MR-om ili mamografijom u kombinaciji s UZ-om. Za bolesnice starije od 50 godina preporučuje se rutinski probir kao za ostalu stariju populaciju žena. Preliminarni su rezultati pokazali da je moguća dijagnostika karcinoma dojke u ranom stadiju, ali je broj uključenih bolesnica u ovaj preventivni program bio relativno malen.³⁴ Prema literaturnom pregledu jedina prospektivna studija uključila je 148 bolesnica s HL-om mlađih od 35 godina koje su bile podvrgnute zračenju medijastinuma.³⁵ Metoda probira bila je kombinacija mamografije i MR-a jedanput na godinu tijekom tri godine. Učinjene su ukupno 63 biopsije u 45 žena, a 18 biopsija bilo je pozitivno na karcinom dojke. Osjetljivost MR-a (67%) nije se statistički značajno razlikovala od osjetljivosti mamografije (68%), dok je osjetljivost kombinacije ovih dviju metoda iznosila čak 94%, upućujući na podudarnost metodološkog probira. Za sada nema dovoljno dokaza prema vodećim svjetskim smjernicama za preporuku optimalne metode probira karcinoma dojke u bolesnica liječenih od HL-a. Može se smatrati da u budućnosti ovaj sekundarni malignom neće biti znatan klinički problem jer će nove tehnike zračenja tzv. *involved node/site* imati minimalnu dozu iradijacije okolnog tkiva i rizik od ovog karcinoma u bolesnica s HL-om bit će vjerojatno podudaran s rizikom u ostaloj populaciji.^{14–16,36}

Karcinom pluća

Prema učestalosti druga sekundarna solidna neoplazma u populaciji s HL-om jest karcinom pluća.³¹ Multicentrična studija o pojavnosti karcinoma pluća uključila je 1976 bolesnika liječenih u razdoblju od 1969. do 2007. godine.³⁷ Nađeno je 55 sekundarnih karcinoma, primarno nemalostaničnih karcinoma pluća. Čimbenici rizika od nastanka ovoga sekundarnog karcinoma pluća bili su pušenje, radioterapija toraksa i liječenje alkilirajućim agensima. Ishod u ovih bolesnika bio je loš, s medijanom preživljenja od 10,3 mjeseca nakon postavljanja dijagnoze, a to je manje nego u općoj populaciji.³⁸ Preživljenje u bolesnika u kojih je slučajno otkriven karcinom pluća bilo je značajno duže, a medijan nije dosegnut ni nakon 39 mjeseci praćenja.³⁷ Na temelju ovih podataka postavilo se pitanje potrebe ranog probira karcinoma pluća.

Najveći napredak u ovom području jest studija NLST koja uspoređuje razliku u probiru između niskodoznog CT-a

i RDG-a srca i pluća za rano otkrivanje karcinoma pluća.³⁹ U studiju su uključena ukupno 53.454 ispitanika u dobi od 55 do 74 godine s rizičnim čimbenikom pušenja. Primjenom CT-a dijagnosticiran je karcinom pluća u 1060 bolesnika, a RDG-om u 941. Kod bolesnika u kojih je CT-om dokazan karcinom pluća smrtnost je bila čak 20% manja. Ekonomska procjena iznosi 81.000 US dolara po godini dobivenoga kvalitetnog života, ali potpuni ekonomski ishod uvođenja ove metode u svakodnevnu kliničku praksu tek se očekuje.⁴⁰ Wattson i sur. također su procijenili ekonomski ishod te pokazali da je probir primjeren u svih bolesnika s dijagnozom HL-a postavljenom u dobi od 25 godina koji su pušači, nezavisno od vrste radioterapije te u svih bolesnika koji su zračeni *mantle* radioterapijom.⁴¹ Detalji prospektivne studije, tj. razdoblje i odabir bolesnika, zasad su nepoznati, jer je provedba u tijeku.⁴²

Sekundarne hematološke neoplazme

Primjena novih i učinkovitijih kemoterapijskih protokola, primjerice BEACOPPesc za uznapredovalu bolest, stvara rizik od razvoja akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma povezanih s terapijom.⁴³ Dodatan rizik od nastanka sekundarnih hematoloških neoplazma jest primjena alkilirajućih agensa, primjerice ciklofosfamida, odnosno inhibitora topoizomerase II, odnosno etopozida. Najveće iskustvo o učestalosti ovih sekundarnih neoplazma potječe iz retrospektivne analize Njemačke grupe za Hodgkinov limfom.⁴⁴ U analizu su bila uključena 11.952 bolesnika liječena u kliničkim pokusima GHSG-a u razdoblju od 1993. do 2009. godine. Medijan praćenja bolesnika iznosio je 72 mjeseca i nađeno je ukupno 106 sekundarnih hematoloških neoplazma s medijanom razvoja od dijagnoze HL-a do otkrivanja sekundarne bolesti 31 mjesec. Najvećim čimbenikom rizika pokazalo se liječenje s više od 4 ciklusa kemoterapije prema shemi BEACOPPesc. Ishod ovih bolesnika bio je loš s medijanom preživljenja od 7,2 mjeseca. U bolesnika u kojih je provedena transplantacija alogeničnih matičnih stanica medijan preživljenja bio je značajno dulji te nije dosegnut u vremenu praćenja od 41 mjeseca. Važno je istaknuti da je prosječno vrijeme praćenja u ovih bolesnika bilo kratko, osobito s obzirom na latenciju alkilirajućih agensa od 5 do 10 godina za razvoj sekundarnih hematoloških neoplazma koštane srži. Potrebne su daljnje studije, osim kliničkih pokusa s kemoterapijom prema shemi BEACOPPesc te je stajalište struke u nas da je ovaj oblik liječenja primjeren u bolesnika s uznapredovalom bolešću i nepovoljnim prognostičkim čimbenicima sukladno preporukama hrvatskog konsenzusa o dijagnostici i liječenju limfoma.¹⁰

Ostale kasne toksičnosti

Osim pojave malignih toksičnosti u bolesnika liječenih od HL-a javljaju se i različite benigne toksičnosti zbog štetnih utjecaja liječenja različitim organskih sustava. U nastavku će biti prikazana najčešća stanja i njihovo otkrivanje.

Poremećaji funkcije štitnjače

Pri praćenju 156 bolesnika liječenih od HL-a, Illes i sur. pokazali su 26 slučajeva supkliničke hipotireoze, 12 slučajeva kliničke hipotireoze i 2 slučaja hipertireoze.⁴⁵ Većina slučajeva bila je povezana sa zračenjem vrata, ali autori također upozoravaju na autoimunu etiologiju poremećaja imunosnog sustava u HL-u. Vodeće smjernice preporučuju mjerenje hormona štitnjače jedanput na godinu u bolesnika

s HL-om kako bi se što prije prepoznao ovaj klinički poremećaj.¹⁴

Bleomicinska plućna toksičnost

Bleomicinska plućna toksičnost klinički je važna, ali često neprepoznata nuspojava. U skupini od 147 bolesnika s HL-om liječenim prema protokolu s bleomicinom, u 18% slučajeva nađena je toksičnost.⁴⁶ Ishod u ovih bolesnika bio je loš s petogodišnjim preživljenjem od 63%, za razliku od 90% preživljenja u bolesnika bez bleomicinske plućne toksičnosti. Mortalitet bolesnika, u kojih se razvije akutna plućna ozljeda uzrokovana bleomicinom čak je 24%. Rizici čimbenici povezani s bleomicinskom toksičnošću jesu starija dob i primjena granulocitnih čimbenika rasta. Za razliku od kemoterapije prema shemi BEACOPPesc, kemoterapija prema shemi ABVD toksična je za pluća i primjenjuje se bez granulocitnih čimbenika rasta nezavisno od apsolutnog broja neutrofila.^{14,47,48} Pri pojavi novonastale zaduhe u ovih bolesnika uz pulmološku obradu potrebno je isključiti u daljnjem liječenju bleomicin iz protokola prema shemi ABVD.

Kardiovaskularne bolesti

U retrospektivnoj analizi 7033 bolesnika s HL-om liječenih u razdoblju od 1967. do 2001. godine nađen je povećan rizik od akutnoga koronarnog sindroma sa suviškom od 125 događaja na 100.000 stanovnika na godinu i 2,5 puta povećanim mortalitetom.⁴⁹ Rizik je bio povezan s dobi, zračenjem prsnog koša te antraciklinskom terapijom (doksorubicin), odnosno primjenom vinkristina. Nepovoljni učinak na kardiovaskularni sustav uključuje disfunkciju lijeve klijetke, kongestivno srčano zatajenje te poremećaj zalistaka.⁵⁰ Posljedično je važno u ovih bolesnika dijagnosticirati i spriječiti kardiotoksičnost uzrokovanu kemoradioterapijom.

Skupina stručnjaka iz ESMO-a objavila je smjernice s osvrtom na kardiotoksičnost kemoterapije, što uključuje mjerenje troponina I prije svakog ciklusa kemoterapije koja sadržava antracikline.⁵¹ Kod povišenog nalaza troponina I potrebno je u terapiju uključiti kardioprotektivni ACE-inhibitor enalapril tijekom godine dana s redovitim UZ-om srca svaka 4 mjeseca u prvoj godini, a u nastavku jedanput na godinu. Praćenje ne uključuje nužno mjerenje troponina I, već je dostatno učiniti UZ srca svaka tri mjeseca tijekom prve godine nakon završetka terapije te u slučaju normalnog nalaza kontrolni UZ pregled srca jedanput na godinu. Pri nalazu disfunkcije lijeve klijetke savjetuje se liječenje ACE-inhibitorima te beta-blokatorima uz kliničko praćenje. Medicinska skrb za bolesnice s HL-om zahtijeva posebnu pažnju, a što je očito iz navedenog pristupa praćenju kardiovaskularne toksičnosti. Carrie Thompson, vodeća svjetska stručnjakinja za ovo područje, prigodom sastanka *Lymphoma & Myeloma* održanog 2014. godine⁵² savjetuje:

1. kod doze zračenja medijastinuma više od 30 Gy ergometrija je opravdana svakih 5 godina u razdoblju od 5 do 10 godina nakon završetka terapije,
2. kod antraciklinske doze više od 240 mg/m² UZ srca se provodi svakih 5 godina.

U pogledu kardiotoksičnosti postoje prijedori te je skupina stručnjaka iz Švedske pokazala trend pada mortaliteta zbog kardiotoksičnosti u 5462 liječena u razdoblju od 1973. do 2006. godine.⁵³ Ovaj rezultat smanjenog mortaliteta tumači se smanjenjem polja primjene radioterapije te je također novi kemoterapijski protokol prema shemi BEACOPPesc podjednako učinkovit na kardiovaskularni sustav kao i ABVD-a prema preliminarnim istraživanjima.⁵⁴

Naše je stajalište da je kardiotoksičnost i nadalje važan klinički problem na koji valja misliti tijekom praćenja bolesnika s HL-om, ali će daljnja istraživanja pokazati promjene pojavnosti i težine kardiotoksičnosti.

Plodnost i gonadalna funkcija

Bolesnici s HL-om najčešće su mlađe životne dobi te su poremećaji fertiliteta nakon liječenja važan medicinski problem. Najveća studija koja je ispitala učinak na fertilitet uključila je 562 bolesnice i 761 bolesnika liječenih u kliničkim pokusima GHSG-a pod nazivom HD13-HD15.⁵⁵ U skupini bolesnika s uznapredovalom bolešću liječenih prema shemi BEACOPPesc (studija HD15) nađen je manji broj trudnoća i roditeljstva nego u bolesnika liječenih prema shemi ABVD ili shemi »2+2« (studija HD13, HD14). Sekundarna amenoreja bila je statistički značajno češća u skupini liječenoj prema BEACOPPesc i korelirala je sa starijom životnom dobi bolesnica (dob jednaka ili veća od 30 godina). Primjerice sekundarna amenoreja nađena je u 50% bolesnica od 30 godina te u 25% bolesnica od 25 godina. Gonadalna disfunkcija bila je povezana s kemoterapijom prema shemi BEACOPPesc, ali ne i prema shemi ABVD (studija HD13). Simptomi menopauze bili su tri do četiri puta učestaliji u skupini HD15 i značajno su korelirali sa starijom životnom dobi. Ova je studija pokazala da analozi gonadotropina nemaju protektivnu ulogu u bolesnika liječenih intenzivnom kemoterapijom. U muškaraca liječenih protokolom BEACOPPesc (HD15) nađena je oligospermija u 80% bolesnika, a 20% u drugim skupinama. Zaključno, intenzivna kemoterapija bolesnica i bolesnika s HL-om uzrokuje poremećaj gonadalne funkcije i smanjenje plodnosti.

U multidisciplinarnu skrb za ove bolesnike potrebno je uključiti specijalista endokrinologa radi savjetovanja o pitanjima fertiliteta još prije početka liječenja. U muškaraca u obzir dolazi krioprezervacija sperme premda je u 10% bolesnika s HL-om prisutna azospermija i prije početka terapije.⁵⁶ U žena je metoda očuvanja plodnosti puno složenija te Američko društvo za kliničku onkologiju preporučuje krioprezervaciju oocita ili embrija.⁵⁷ Radi se o metodama koje su vremenski i tehnološki složene te je upitan njihov ishod u bolesnika s agresivnim limfomom koji zahtijeva što brži početak liječenja. Za sada je u literaturi opisan relativno malen broj porođaja poteklih iz navedenih metoda. Postojeće smjernice ne preporučuju rutinsku upotrebu analoga gonadotropina zbog trenutačnog manjka dokaza za njihovu učinkovitost. U bolesnika koje žele majčinstvo nakon liječenja HL-a može se preporučiti kemoterapijski protokol manjeg intenziteta kao što je ABVD.¹⁰

Suvremeni pristup praćenju bolesnika s HL-om

Literaturni navodi o kasnim toksičnostima u bolesnika s HL-om opsežni su, ali nisu jednoznačni. Hodgson i sur. u populacijskoj su studiji na više od 2000 bolesnika pokazali da u 32,3% bolesnica nikad nije učinjena mamografija, a u 62,5% bolesnika nikad nije proveden probir za kolorektalni karcinom.¹⁸ Probir za karcinom dojke bio je učinjen u samo 21,9% bolesnica s HL-om. Ovi podaci upućuju na to da medicinska skrb za bolesnike s HL-om mora biti sveobuhvatna i temeljita te prilagođena posebnostima bolesnika, osobitostima njegove specifične bolesti, primijenjenog liječenja i njegove uspješnosti. Stručnjaci hematolozi i onkolozi u multidisciplinarnom pristupu ovim bolesnicima moraju te

žiti nalaženju načina i rješenja prema dokazima kliničkih istraživanja te sukladno potrebama o dokazima i znanju planirati potrebna daljnja istraživanja.

Zaključak

U ovom pregledu prikazana su suvremena saznanja struke o ključnim medicinskim načinima liječenja i praćenja bolesnika s HL-om.

Nema dokaza za rutinsku primjenu CT-a ili PET-CT-a u otkrivanju relapsa. Ove metode imaju nisku prediktivnu vrijednost i visoku cijenu, a bolesnici su izloženi zračenju i stresu provedbe pretrage. Otkrivanje asimptomatskog relapsa nije povezano s boljim ishodom u bolesnika. Druge slikovne metode, tj. rendgenogram srca/pluća i UZ površinskih regija mogu se smatrati podjednako učinkovitima uz manje ekonomsko opterećenje zdravstvenog sustava.²⁷

Pri praćenju bolesnika s HL-om i kasne toksičnosti potrebno je pratiti ishod s obzirom na raznovrsni morbiditet u rasponu od sekundarnih malignoma do kardiovaskularnih bolesti prilagođeno pojedinačnom bolesniku i osobitostima njegove bolesti.

Sustavni stručni naponi naših hematologa u okviru rada Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti i mje-rodavnog društva Hrvatskoga liječničkog zbora mogu znatno pridonijeti rješavanju barem nekih od strukovnih pri-jepora ovog područja dogovorom o nacionalnim preporu-kama.

ZAHVALA

Kao autorska grupa zahvaljujemo prof. dr. sc. Vesni Kušec, dr. med., na sugestijama i pomoći pri izradi rada.

LITERATURA

1. Swerdlow SF, Campo E, Harris NL i sur. Classical Hodgkin lymphoma. U: WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. Geneva: WHO press, World Health Organisation; 2008.
2. Surveillance, Epidemiology and End Result. Hodgkin Lymphoma. Dostupno na: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
3. Novak I, Jakšić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988–2009. *Croat Med J* 2012;53:115–23.
4. Longo DL, Young RC, Wesley M i sur. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:1295–306.
5. American Society for Clinical Oncology. ASCO 50th Anniversary Poll Names the Top 5 Advances from the Past 50 Years. Dostupno na: <http://www.asco.org/press-center/asco-50th-anniversary-poll-names-top-5-advances-past-50-years>.
6. Engert A, Plütschow A, Eich HT i sur. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640–52.
7. Rancea M, Monsef I, von Treschow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009411.
8. Engert A, Haverkamp H, Kobe C i sur. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791–9.
9. Skoetz N, Trelle S, Rancea M i sur. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14: 943–52.
10. Aurer I, Gašparov S, Kralik M i sur. Dijagnostika i liječenje limfoma – drugi hrvatski konsenzus. *Liječ Vjesn* 2013;135:63–76.
11. Cheson BD. Which Hodgkin's patients in the United States should be treated with BEACOPP? *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9:222–6.
12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP i sur. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34.
13. Sant M, Minicozzi P, Mounier M i sur. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:931–42.
14. Hoppe TR, Advani RH, Weijuin AZ i sur. NCCN Practice Clinical Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma version 2.2014. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Datum pristupa: 6/2015.
15. Ha CS, Hodgson DC, Advani R i sur. ACR Appropriateness Criteria Follow-up of Hodgkin Lymphoma. *J Am Coll Radiol* 2014;11: 1026–1033.e3.
16. Eichenauer DA, Engert A, André M i sur. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii70–5.
17. Dryver ET, Jernström H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer* 2003;89:482–6.
18. Hodgson DC, Grunfeld E, Gunraj N, Del Giudice L. A population-based study of follow-up care for Hodgkin lymphoma survivors: opportunities to improve surveillance for relapse and late effects. *Cancer* 2010;116:3417–25.
19. Basciano BA, Moskowitz C, Zelenetz DA. Impact of Routine Surveillance Imaging on the Outcome of Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 1558.
20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME i sur. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF i sur. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32: 3059–68.
22. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M i sur. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1781–7.
23. Cheson B. The case against heavy PETing. *J Clin Oncol* 2009;27: 1742–3.
24. Petrusch U, Samaras P, Veit-Haibach P i sur. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010;21:1053–7.
25. El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P i sur. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012;97:931–6.
26. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD i sur. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010;116:3835–42.
27. Picardi M, Pugliese N, Cirillo M i sur. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission—a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. *Radiology* 2014;272:262–74.
28. Pingali SR, Jewell SW, Havlat L i sur. Limited utility of routine surveillance imaging for classical Hodgkin lymphoma patients in first complete remission. *Cancer* 2014 120:2122–9.
29. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology* 2009;251:166–74.
30. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277–84.
31. Hodgson DC, Gilbert ES, Dore GM i sur. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:1489–97.
32. Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M i sur. Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2012;17: 783–91.
33. Milano MT, Li H, Gail MH, Constine LS, Travis LB. Long-term survival among patients with Hodgkin's lymphoma who developed breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2010;28:5088–96.
34. Howell SJ, Searle C, Goode V i sur. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. *Br J Cancer* 2009;101:582–8.
35. Ng AK, Garber JE, Diller LR i sur. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2282–8.
36. Yahalom J. Evidence-based breast cancer screening guidelines for women who received chest irradiation at a young age. *J Clin Oncol* 2013;31:2240–2.
37. Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P i sur. Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Ann Oncol* 2012;23:1813–8.
38. Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. *Cancer* 2011;117:5538–47.
39. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.

40. Black WC, Gareen IF, Soneji SS i sur. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371:1793–802.
41. Wattson DA, DiPiro PJ, Das P, Hodgson DC, Mauch PM, Ng AK. Low-dose chest CT for lung cancer screening among Hodgkin lymphoma survivors: A cost-effectiveness analysis. *IJROBP* 2013;87:S180.
42. Low-Dose Chest CT for Lung Cancer Screening in Survivors of Hodgkin's Disease. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01180010>. Datum pristupa: 6/2015.
43. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007;92:1389–98.
44. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H i sur. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014;123:1658–64.
45. Illés A, Bíró E, Miltényi Z i sur. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2003;109:11–7.
46. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7614–20.
47. Graczyk J, Cheung MC, Buckstein R, Chan K. Granulocyte colony-stimulating factor as secondary prophylaxis of febrile neutropenia in the management of advanced-stage Hodgkin lymphoma treated with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine chemotherapy: a decision analysis. *Leuk Lymphoma* 2014;55:56–62.
48. Evens AM, Cilley J, Ortiz T i sur. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007;137:545–52.
49. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P i sur. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:206–14.
50. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270:1949–55.
51. Curigliano G, Cardinale D, Suter T i sur. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii155–66.
52. Thompson C. Survivorship for «cured» Hodgkin patients – How should we be following them? Dostupno na: <http://www.imedex.com/lymphoma-myeloma-conference/archive/2014/agenda.asp>. Datum pristupa: 6/2015.
53. Eloranta S, Lambert PC, Sjöberg J, Andersson TM, Björkholm M, Dickman PW. Temporal trends in mortality from diseases of the circulatory system after treatment for Hodgkin lymphoma: a population-based cohort study in Sweden (1973 to 2006). *J Clin Oncol* 2013;31:1435–41.
54. Elbl L, Vasova I, Kral Z i sur. Evaluation of acute and early cardiotoxicity in survivors of Hodgkin's disease treated with ABVD or BEACOPP regimens. *J Chemother* 2006;18:199–208.
55. Behringer K, Mueller H, Goergen H i sur. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31:231–9.
56. Taleb A, Hoda A, Arezoo A, Mahshid J. Study of the prevalence of azoospermia in patients with Hodgkin's lymphoma prior to treatment. *Adv Biomed Res* 2013;2:73.
57. Loren AW, Mangu PB, Beck LN i sur. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500–10.

Vijesti News

HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
DRUŠTVO ZA RAZVITAK NEFROLOGIJE »PROF. DR. MILOVAN RADONIĆ«
ZAVOD ZA NEFROLOGIJU, ARTERIJSKU HIPERTENZIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU
MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU I KBC ZAGREB
RADNA SKUPINA ZA ARTERIJSKU HIPERTENZIJU
HRVATSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA

organiziraju

TEČAJ TRAJNOG USAVRŠAVANJA NOVOSTI IZ NEFROLOGIJE I ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Zagreb, 6.–8. svibnja 2016.
Hotel International, Miramarska cesta 24, Zagreb

www.hdhtecaj2016.org
facebook: <http://www.hdhtecaj2016.org/>

Obavijesti: Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju;
Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb; Kišpatićeva 12, Zagreb;
Tel: 01 23 88 271; Fax: 01 23 67 468;
E-mail: ana.vrdoljak@gmail.com

Tehnički organizator: Spektar putovanja d.o.o.; Tkalciceva 15, Zagreb;
Tel: 01 4862 605; Fax: 01 4862 622;
E-mail: ana.hadjic@spektar-holidays.hr